

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Mei 2016
Volume 43
Nummer 5

Reizen en geneesmiddelen

> **blz. 37**

Goed om te weten: uitbreiding van de indicaties van de specialiteiten op basis van ezetimibe

> **blz. 39**

Zuurstoftoediening in spoedeisende gevallen

> **blz. 40**

De ziekte van Alzheimer: de uitdagingen voor het ontwikkelen van echt doeltreffende geneesmiddelen blijven groot

> **blz. 41**

Recente informatie april 2016: safinamide, nivolumab, idarucizumab, nicardipine voor oraal gebruik

> **blz. 43**

Flash: herziening van de voedingsaanbevelingen voor vitamines en sporenelementen

> **blz. 44**

Geneesmiddelenbewaking: het serotoninesyndroom

> **blz. 44**

**VANAF 2017:
GEEN FOLIA MEER OP PAPIER**

> **Inschrijven voor de elektronische versie via www.bcfi.be**

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

DEZE MAAND IN DE FOLIA

In dit nummer van de Folia is er, zoals elk jaar in mei, speciale aandacht voor geneesmiddelen bij het reizen. Vorig jaar werd aandacht geschonken aan het goede gebruik van repellents en ziekte van Lyme. Dit jaar zijn er enkele aanvullingen daaromtrent, en wordt onder andere dieper ingegaan op malariaprofylaxe bij zwangeren, en op de verspreiding en de gevolgen van het zikavirus.

De plaats van een geneesmiddel bepalen is vaak een evenwichtsoefening waarbij verschillende organisaties op basis van dezelfde gegevens, tot tegenstrijdige conclusies kunnen komen. Een illustratie daarvan is de uitbreiding van de indicaties van specialiteiten op basis van ezetimibe: waar oorspronkelijk deze indicatie alleen "hypercholesterolemie" was, werd dit in Europa uitgebreid met "cardiovasculaire preventie", daar waar de Amerikaanse registratieautoriteiten deze vraag tot uitbreiding niet hebben aanvaard. Hierdoor wordt nog eens duidelijk dat het interpreteren van gegevens geen louter wiskundige oefening is die slechts tot één, door iedereen als juist aangenomen resultaat, kan leiden. Het is dan ook nodig dat men de resultaten van een dergelijke interpretatie steeds goed kan kaderen, en dat er zoveel mogelijk transparantie is over de elementen die tot een bepaalde interpretatie hebben geleid. In de publicaties van het BCFI wordt zoveel mogelijk transparantie nagestreefd.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecomentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), H. Marsily, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 11
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

REIZEN EN GENEESMIDDELEN

Elk jaar besteden we in de Folia van mei aandacht aan reizen en geneesmiddelen. Volgens de vroeger besproken thema's, met nog steeds actuele info, zijn te vinden op onze website: reizigersdiarree [Folia mei 2015] en zonnebescherming [Folia mei 2010]. Dit jaar enkele korte berichten, o.a. over malariaprofylaxe en zwangerschap, en over zika.

- Het **Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG)** biedt uitstekende, *up to date* informatie over reisgeneeskunde (www.itg.be > Reisgeneeskunde), met ook informatie specifiek gericht aan de zorgverlener (kies "Informatie voor deskundigen"). Op de Nederlandse site van het ITG zijn powerpointpresentaties beschikbaar met informatie voor de huisarts (LOK-training, met steun van het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid); zie Reisgeneeskunde > Informatie voor deskundigen > Reizigersgeneeskunde voor de huisarts.

- In de Folia van mei 2015 werd aandacht besteed aan het goede gebruik van **repellents**. De repellent IR3535 in een concentratie van 20% werd niet aanbevolen in de preventie van malaria, en voor de hoger geconcentreerde preparaten werd gezegd dat de werkzaamheid onduidelijk is. Echter, sommige bronnen geven nu aan dat IR3535 in een concentratie van 30 à 35% wel voldoende werkzaam is in de preventie van malaria¹, en dat voor kinderen < 2 jaar de concentratie van 20% toch volstaat voor de korte tijd dat geen bijkomende maatregelen (o.a. muskietennet) worden gebruikt.

- Vragen over **malariaprofylaxe bij vrouwen met zwangerschapswens of zwan-**

gere vrouwen worden frequent gesteld. In het algemeen wordt aan zwangere vrouwen afgeraden om reizen te ondernemen naar gebieden waar malaria endemisch is en het risico van overdracht groot, zeker wanneer er resistente malaria heerst (Zone C op WGO-malariakaart²). Wanneer een reis toch doorgaat, is maximale preventie aanbevolen, enerzijds door gebruik van insectenwerende maatregelen (o.a. muskietengaas- en net; repellents), anderzijds door chemoprofylaxe. Als repellent gaat bij de zwangere vrouw de voorkeur naar DEET 20 tot 30%, met inachtneming van een aantal voorzorgen (o.a. best slechts één applicatie per dag); andere opties zijn IR3535 30 à 35% en icaridine, maar deze zijn veel minder onderzocht bij de zwangere vrouw³ [zie ook Folia mei 2015]. De keuze van de chemoprofylaxe wordt vanzelfsprekend bepaald door het risico van besmetting (o.a. afhankelijk van het bezochte land en het type reis), de resistentie van de parasiet en eventuele contra-indicaties. Specifiek in verband met zwangerschap en keuze van malariaprofylaxe geldt het volgende⁴.

Vrouwen die zwanger zijn en op reis gaan naar endemisch gebied

- Chloroquine en mefloquine: ze kunnen gebruikt worden, ongeacht het stadium van de zwangerschap. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogene of embryotoxische effecten.
- Associatie atovaquon + proguanil: de beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogd risico voor het ongeboren kind, maar zeker voor atovaquon zijn de gegevens beperkt. Indien er een dwingende reden is en er geen alternatief beschikbaar is, kan deze asso-

1 www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/NMALTXT.pdf; wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-other-arthropods

2 www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Malaria-World-2015.pdf

3 www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/NMALTXT.pdf

4 www.itg.be/ITG/Uploads/MedServ/nzswangerschap.pdf; *Drugs in pregnancy and lactation* (G. Briggs en R. Freeman; 10^{de} editie; online versie); <http://lecrat.fr>; Lareb: geneesmiddelen bij zwangerschap (www.lareb.nl/Teratologie > Ik ben zorgverlener > Geneesmiddelen bij zwangerschap)

ciatie gebruikt worden, ongeacht het stadium van de zwangerschap.

- Doxycycline: gebruik in het 1^{ste} zwangerschapstrimester is bij dwingende redenen en indien er geen alternatief beschikbaar is, aanvaardbaar (geen aanwijzingen van schadelijk effect); gebruik in het 2^{de} en 3^{de} trimester wordt naargelang de bron, afgeraden of gecontra-indiceerd, dit in verband met het schadelijk effect op de foetus met betrekking tot de latere ontwikkeling van bot en tanden.

Vrouwen die zwanger worden tijdens inname van een preventief antimalaria-middel

Voor geen van de preventieve antimalaria-middelen (chloroquine, mefloquine, atovaquon + proguanil, doxycycline) zijn er redenen om zwangerschapsonderbreking te overwegen.

Malaria tijdens de zwangerschap vraagt een specifieke, hooggespecialiseerde aanpak, best in een referentieziekenhuis.

- Er is veel aandacht voor **zika**, een infectie veroorzaakt door het zikavirus. Het zikavirus wordt voornamelijk overgedragen door de beet van een geïnfecteerde Aedes-mug, maar het kan ook worden overgedragen van moeder op ongeboren kind; er zijn ook enkele gevallen beschreven van seksuele transmissie. Er is bijzondere aandacht voor de associatie tussen zika tijdens de zwangerschap en afwijkingen bij de foetus. Men neemt meer en meer aan dat blootstelling van de foetus aan het zikavirus tijdens de zwangerschap kan leiden tot microcefalie en andere afwijkingen zoals groeiachterstand, oogafwijkingen, miskraam. Op dit ogenblik (situatie op 01/04/16) wordt door verschillende instanties (o.a. ITG, WGO, het Amerikaanse CDC) voor zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger zouden kunnen worden tijdens of kort na de reis, afgeraden om te reizen naar gebieden waar de zika-epidemie heerst (Centraal- en Zuid-Amerika, de Ca-

raïben en enkele eilanden in de Stille Oceaan)⁵. Naast het probleem bij zwangerschap zijn gevallen van Guillain-Barré-syndroom beschreven bij personen geïnfecteerd met het zikavirus. Er bestaat geen specifieke behandeling, noch vaccinatie tegen het zikavirus. De enige preventieve maatregelen zijn muggenwerende maatregelen overdag (Aedes-muggen steken overdag): het dragen van lange mouwen en broekspijpen, en gebruik van insectenrepellents [zie Folia mei 2015].

- In 2014 werden de aanbevelingen in verband met **vaccinatie tegen polio** aangescherpt [zie ook Folia mei 2014]. Het ITG meldt op haar website het volgende voor reizigers die langer dan 4 weken zullen verblijven in een land waar poliovirus circuleert: een hervaccinatie met één dosis van het poliovaccin, zelfs indien reeds vroeger hervaccinatie werd uitgevoerd,

- is verplicht voor Afghanistan en Pakistan (officieel vaccinatiebewijs verplicht);
- wordt ten stelligste aangeraden voor volgende zes landen: Oekraïne, Madagascar, Nigeria, Guinee, Myanmar en Laos.

Deze hervaccinatie moet uitgevoerd worden tussen de 4 weken en 12 maanden vóór men deze landen verlaat.⁶

- In de Folia van mei 2015 werd uitgebreid aandacht besteed aan de **ziekte van Lyme**. In de *NEJM* verschenen recent de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, uitgevoerd in Nederland, naar het nut van langdurige antibioticabehandeling bij patiënten met persisterende symptomen toegeschreven aan de ziekte van Lyme (gemiddeld gedurende meer dan 2 jaar).⁷ De resultaten tonen geen voordeel voor de langdurige antibioticabehandeling. Dit bevestigt de boodschap van het Folia-artikel: er is geen enkel bewijs van het nut van langdurige antibioticabehandeling bij deze patiënten.

5 www.itg.be > reisgeneeskunde > nieuws; www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/ en www.who.int/ith/en/; www.cdc.gov/zika/index.html; *New Engl J Med*, online publicatie op 13/04/16 (doi: 10.1056/NEJMs1604338)

6 voor meer details, zie www.itg.be > Reisgeneeskunde > Nieuws (bericht van 14/04/16)

7 *N Engl J Med* 2016;374:1209-20 (doi:10.1056/NEJMoa1505425), met editoriaal 1277-8 (doi:10.1056/NEJMe1502350)

UITBREIDING VAN DE INDICATIES VAN DE SPECIALITEITEN OP BASIS VAN EZETIMIBE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 30/03/16]

De plaatsbepaling van een geneesmiddel is vaak een evenwichtsoefening, waarbij verschillende organisaties tot tegenstrijdige conclusies kunnen komen op basis van dezelfde gegevens. Zo besloot het Amerikaanse registratie-orgaan (FDA) onlangs “cardiovasculaire preventie” niet te aanvaarden als bijkomende indicatie voor ezetimibe (al dan niet in associatie met simvastatine); het Europese registratie-orgaan (EMA) daarentegen heeft deze nieuwe indicatie wel aanvaard. Het BCFI blijft van oordeel dat de meerwaarde van ezetimibe in cardiovasculaire preventie, vergeleken met een statine in monotherapie, beperkt is.

Vorig jaar hebben we aandacht besteed aan de resultaten van de IMPROVE-IT studie [zie Folia april 2015 en november 2015]. Uit deze studie bleek dat het toevoegen van ezetimibe aan een behandeling met simvastatine bij patiënten met voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom, een vanuit klinisch oogpunt bescheiden winst qua morbiditeit opleverde, maar geen verschil qua mortaliteit.

Op basis van deze studie heeft de producent van ezetimibe (Ezetrol®) en ezetimibe + simvastatine (Inegy®) zowel in de Verenigde Staten als in Europa een aanvraag gedaan om de indicatie van deze middelen, die reeds vergund waren voor de behandeling van hypercholesterolemie, uit te breiden naar secundaire cardiovasculaire preventie.

• Het Amerikaanse FDA oordeelde onlangs dat de behaalde winst in de IMPROVE-IT studie, hoewel statistisch significant,

klinisch niet relevant was en heeft de aanvraag van de producent verworpen.

• In Europa gebeurde de evaluatie van de aanvraag via een wederzijdse erkenningsprocedure¹ en werd besloten de indicatie “secundaire cardiovasculaire preventie na acuut coronair syndroom” wel toe te staan voor ezetimibe en diens associatie met simvastatine.

Ondertussen is sinds januari 2016 een associatie van ezetimibe met atorvastatine (Atozet®) gecommercialiseerd, met als vergunde indicaties: behandeling van hypercholesterolemie en secundaire cardiovasculaire preventie na acuut coronair syndroom. Wat deze laatste indicatie betreft, dient benadrukt dat er geen klinische studies zijn over de eventuele meerwaarde van het toevoegen van ezetimibe aan atorvastatine wat betreft morbiditeit en mortaliteit; er is enkel winst aangetoond op lipidenparameters.

1 Wederzijdse erkenningsprocedure (*Mutual Recognition Procedure*): bij deze procedure gebeurt de evaluatie van het aanvraagdossier door één Referentie Lidstaat (*Reference Member State* of RMS); indien de andere lidstaten geen bezwaar aantekenen tegen het besluit van de RMS, wordt dit besluit meteen bindend in de andere Europese lidstaten waar de firma de aanvraag heeft ingediend. In het geval van ezetimibe, ezetimibe + simvastatine en ezetimibe + atorvastatine was Duitsland telkens de RMS en zijn de andere betrokken lidstaten gevolgd in het besluit om deze middelen te vergunnen voor secundaire cardiovasculaire preventie na acuut coronair syndroom.

ZUURSTOFTOEDIENING IN SPOEDEISENDE GEVALLEN

In een overzichtsartikel over zuurstoftoediening in spoedeisende gevallen¹ is de kernboodschap dat zowel het toedienen van te weinig als te veel zuurstof fatale gevolgen kan hebben. De toe te dienen hoeveelheid zuurstof bij acuut zieke patiënten met hypoxemie [d.w.z. zuurstofsaturatie (SaO_2) < 90%, of zuurstofspanning (PaO_2) < 60 mm Hg (8kPa)] moet daarom bepaald worden in functie van de vooropgestelde streefwaarden voor de zuurstofsaturatie:

- 94 tot 98% bij de meeste patiënten (o.a. patiënten met acuut hartfalen of astma);
- 88 tot 92% bij patiënten met risicofactoren voor hypercapnisch respiratoir falen (COPD, mucoviscidose, morbide obesitas, chronische neuromusculaire of musculoskeletale aandoeningen) gezien toediening van te grote concentraties zuurstof bij deze patiënten kan leiden tot verhoogde CO_2 -spanning in het bloed, met acidose en mogelijk orgaanschade en coma tot gevolg.

Bij kritisch zieke patiënten [met shock, sepsis, majeur trauma, koolstofmonoxide(CO)-intoxicatie en cyanide(CN)-intoxicatie, hartstilstand, tijdens reanimatie of bij anafylaxie] wordt wel onmiddellijk een grote hoeveelheid zuurstof (15 l/min) toegediend, zonder rekening te houden met de streefwaarden, maar eens de patiënt is gestabiliseerd, moeten eveneens de hierboven vermelde saturatiewaarden nagestreefd worden.

In bepaalde omstandigheden (bv. duikongevallen, ernstige acute hoogteziekte) wordt 100% zuurstof onder verhoogde omgevingsdruk (hyperbare zuurstof) toegediend.

Enkele commentaren

- Bij acuut zieke patiënten zonder hypoxemie, wordt zuurstoftoediening niet aanbevolen. Er is immers geen evidentie dat zuurstof de ademnood bij patiënten zonder hypoxemie verbetert. Zuurstoftoediening bij deze patiënten kan daarenboven de resultaten van zuurstofsaturatiebepaling onbetrouwbaar maken, met het risico dat klinische verslechtering niet wordt herkend. Ten slotte zijn er aanwijzingen dat zuurstoftoediening in afwezigheid van hypoxemie bij patiënten met acuut myocardinfarct, angor of cerebrovasculair accident nefaste gevolgen kan hebben (vasoconstrictie, toegenomen infarctomvang, mogelijk zelfs verhoogde mortaliteit). In een aantal situaties waarbij in het verleden routinematig zuurstof werd toegediend zoals acuut myocardinfarct, angor, cerebrovasculair accident, obstetrische noodsituaties, de meeste intoxicaties (tenzij CO- en CN-intoxicatie), wordt dit nu enkel aanbevolen wanneer er sprake is van hypoxemie.

- Het effect van de zuurstoftherapie kan gemeten worden door bepaling van de zuurstofsaturatie met behulp van pulsoxymetrie (bv. vingertop saturatiemeter). Bij shock, bij CO-intoxicatie of bij patiënten met risico van hypercapnisch respiratoir falen is pulsoxymetrie niet mogelijk of misleidend; daarom blijft ook opvolging van de vitale tekenen (bv. ademhalingsfrequentie) en bepaling van de bloedgasen belangrijk. Bepaling van de bloedgasen kan niet gebeuren in de ambulante praktijk, maar dient zo snel mogelijk te gebeuren bij aankomst in het ziekenhuis, zeker bij patiënten met risico

1 *BMJ* 2012;345:e6856 (doi:10.1136/bmj.e6856) [met als belangrijke referentie: *Thorax* 2008;63(Suppl VI):vi1-vi68 (doi:10.1136/thx.2008.102947)]

van hypercapnisch respiratoir falen.

- Het is belangrijk dat bij een acuut zieke persoon de behandelende arts het medisch urgentieteam informeert over de aanwezigheid van risicofactoren voor of anteceden-

ten van hypercapnisch respiratoir falen.

Dit is immers van belang in verband met de streefwaarden voor de zuurstofsaturatie (zie hoger) en in verband met bepaling van de bloedgassen.

DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER: DE UITDAGINGEN VOOR HET ONTWIKKELEN VAN ECHT DOELTREFFENDE GENEESMIDDELEN BLIJVEN GROOT

Het gunstig effect van de huidige beschikbare geneesmiddelen gebruikt bij de ziekte van Alzheimer (cholinesterase-inhibitoren, memantine) is beperkt. Nieuw ontwikkelde geneesmiddelen zoals deze gericht tegen het eiwit amyloïd- β hebben in klinische studies bij patiënten met ziekte van Alzheimer teleurstellende resultaten opgeleverd. Het geneesmiddelenonderzoek richt zich momenteel eerder op patiënten in het prodromale of presymptomatisch stadium van de ziekte van Alzheimer. Dit brengt nieuwe uitdagingen met zich mee, o.a. in verband met de voorspellende waarde van biomarkers, de kostprijs en de mogelijkheid van extrapolatie naar de *real life*-populatie van bejaarde patiënten bij wie de etiologie van dementie waarschijnlijk multifactorieel is.

Het gunstig effect van de huidige geneesmiddelen gebruikt bij patiënten met ziekte van Alzheimer is onduidelijk en beperkt. Voor de cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine en rivastigmine) en voor memantine (een NMDA-glutamaatreceptorantagonist) wordt een beperkte, tijdelijke winst op de cognitieve functies vastgesteld bij een minderheid van de patiënten, maar het is onvoorspelbaar welke patiënten gunstig op de behandeling zullen reageren. Er dient daarenboven rekening gehouden te worden met frequente ongewenste effecten, en er zijn nog onvoldoende betrouwbare gegevens over het effect van deze middelen op mortaliteit of op tijd tot opname in een instelling; ook de recent gepubliceerde bevinding uit de DOMINO-AD-studie waaruit bleek dat stoppen van donepezil, in vergelijking met voortzetten ervan,

de kans op institutionalisering verhoogde in het eerste jaar na stoppen (maar niet in de drie daaropvolgende jaren van de studie-follow-up), geeft daaromtrent geen uitsluitsel. Voor *Ginkgo biloba* bestaat onvoldoende evidentie over de werkzaamheid. Voor geen van deze geneesmiddelen is aangetoond dat ze het verloop van de ziekte van Alzheimer gunstig beïnvloeden.

De uitdagingen in verband met de behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer blijven dan ook zeer groot.

Middelen tegen amyloïd- β en tau

De laatste jaren heeft men het onderzoek gericht op geneesmiddelen waarvan men hoopt dat ze het neurodegeneratieve proces kunnen vertragen. In dat verband zijn geneesmiddelen ontwikkeld, gericht op

twee eiwitten die op abnormale wijze worden gevormd en afgezet in de hersenen van patiënten met ziekte van Alzheimer: (1) amyloid- β ($A\beta$), het belangrijkste bestanddeel van de zogenaamde “seniele plaques”, en geproduceerd uit het transmembranair eiwit “*amyloid precursor protein*” door β - en gamma-secretase-enzymen, en (2) gehyperfosforyleerd tau, gevormd uit tau, een eiwit dat de microtubulen stabiliseert. Deze eiwitten worden als “biomarkers” gebruikt in klinische studies, o.a. om patiënten te selecteren, of als surrogaateindpunt om het effect van geneesmiddelen te meten.

Meerdere anti-amyloid- β -geneesmiddelen zijn ontwikkeld, bv. β - en gamma-secretase-modulatoren (o.a. semagacestat, tarenflurbil), en monoklonale $A\beta$ -antilichamen (o.a. bapineuzumab, solanezumab). Een aantal geneesmiddelen zijn onderzocht in goed opgestelde, grootschalige fase III-studies bij patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer, maar de resultaten op klinische eindpunten waren telkens teleurstellend: er was geen cognitieve verbetering ondanks beïnvloeding van de biomarkers, en er waren met de monoklonale $A\beta$ -antilichamen potentieel ernstige ongewenste effecten (o.a. hersenoedeem en microbloedingen). Ook met de anti-tau geneesmiddelen zijn de resultaten van klinische studies teleurstellend.

Huidige onderzoeksgebieden en uitdagingen voor de toekomst

De huidige hypothese is dat anti-amyloid- β -behandelingen geen meerwaarde meer hebben eens de dementie is opgetreden: amyloid- β -afzetting begint immers

al 10 tot 15 jaar vóór het optreden van de cognitieve veranderingen. Studies met geneesmiddelen gericht tegen amyloid- β focussen zich daarom momenteel op patiënten in de prodromale fase (d.w.z. milde cognitieve disfunctie in de afwezigheid van dementie, en met of zonder positieve biomarkers) of presymptomatische fase (d.w.z. intact cognitief vermogen in associatie met amyloid-depositie of gekende genetische predispositie) van ziekte van Alzheimer. Meerdere studies zijn lopende. Indien deze studies gunstige resultaten zouden tonen, zullen zich nieuwe problemen stellen. Zo bijvoorbeeld is het selecteren van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling, niet evident; het blijft afwachten of biomarkers de evolutie van de ziekte zullen kunnen voorspellen, en of een effect op biomarkers zich zal vertalen in een klinische verbetering. De vraag zal rijzen hoe men de resultaten zal kunnen extrapoleren naar de *real life* populatie van oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten, bij wie de etiologie van dementie waarschijnlijk multifactorieel is. Ook moet men zich afvragen hoe men de stijging in de uitgaven in de gezondheidszorg zal beheersen die het gevolg zijn van het preventief behandelen van een omvangrijke populatie.

Nota: de referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Safinamide (Xadago®▼)**; hoofdstuk 10.6.4.) is een monoamineoxidase B-inhibitor (MAO-B-inhibitor) met als indicatie de behandeling van de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische complicaties door chronisch levodopagebruik. Safinamide heeft ook niet-dopaminerge effecten door inhibitie van de vrijstelling van glutamaat, maar het staat niet vast in welke mate deze niet-dopaminerge effecten bijdragen tot het globale effect. Safinamide wordt gebruikt, in associatie met levodopa, aan een dosis van 50 à 100 mg per dag in 1 dosis. Safinamide is gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie, retinopathie en gelijktijdige behandeling met andere MAO-inhibitoren. De ongewenste effecten van safinamide zijn vergelijkbaar met deze van de andere MAO-B-inhibitoren (vooral orthostatische hypotensie, nausea, hoofdpijn, dyskinesie, duizeligheid, slapeloosheid, vallen); cataract en retinaletsels werden eveneens beschreven. In de klinische studies werd de werkzaamheid van safinamide op de motorische functie enkel aangetoond ten opzichte van placebo, en er zijn geen vergelijkende studies met andere antiparkinsonmiddelen. Het is dus op dit ogenblik niet bewezen dat safinamide een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere behandelingen bij ziekte van Parkinson.¹

- **Nivolumab (Opdivo®▼)**; hoofdstuk 13.6.) is een humaan monoclonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van

gevorderde vormen van melanoom, niet-kleincellige longkanker en niercarcinoom (deze laatste indicatie werd goedgekeurd door het CHMP maar was op 28/04/16 nog niet opgenomen in de SKP). Nivolumab kan aanleiding geven tot soms ernstige immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinologische afwijkingen, rash) die soms meerdere maanden na de laatste toediening kunnen optreden.

- **Idarucizumab (Praxbind®▼)**; hoofdstuk 20.1.1.4) is een monoklonaal antilichaam voorgesteld als specifiek antidoot van dabigatran (Pradaxa®) wanneer het anticoagulerende effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd in geval van ernstige bloeding of noodzaak tot dringende heelkunde. Het effect van idarucizumab treedt in de eerste minuten na injectie op en houdt 12 tot 24 uur aan. De gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab zijn beperkt. De voorlopige resultaten van een observationele studie² bij een beperkte patiëntengroep toonden een vlugge normalisatie van de bloedstollingstesten, zowel in geval van acute bloeding (n=51) als preventief preoperatief (n=39); de ongewenste effecten waren beperkt. Het betrof vooral oudere patiënten die dabigatran kregen voor voorkamerfibrillatie; de mediane renale klaring was 58 ml/min, minder dan 20% had ernstige nierinsufficiëntie (klaring < 30 ml/min). Gezien de

1 *Pharma Selecta* 2015;31:80-2

2 *N Engl J Med* 2015;373:511-20 (doi :10.1056/NEJMoa1502000) met editoriaal *N Engl J Med* 2015;373:569-71 (doi: 10.1056/NEJMe1506600)

geringe ervaring is het momenteel moeilijk om het klinisch voordeel van idarucizumab te bepalen. Het gaat om een geneesmiddel dat voorbehouden is voor hospitaalmilieu.³

3 La Revue Prescrire 2016;36:259 ; Pharma Selecta 2016;32:18-20.

- De orale vorm van de specialiteit **Rydene®** op basis van nicardipine werd uit de markt genomen; **nicardipine** is enkel nog beschikbaar als inspuitsbare vorm (hoofdstuk 1.6.1.).

ERRATA IN HET GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM 2016

- **Hoofdstuk 5.2.1.** (Thyroidhormonen), rubriek “Contra-indicaties”: lees “Onbehandelde hyperthyreoïdie.” in plaats

van “Onbehandelde hypothyreoïdie.”

Deze fout werd verbeterd in het Repertorium op onze website.

Flash

- De Hoge Gezondheidsraad publiceerde, op basis van de laatst beschikbare wetenschappelijke bevindingen, een **herziening van de voedingsaanbevelingen voor vitaminen en sporenelementen**; deze aanbevelingen zullen later aangevuld worden na herziening van de gegevens met betrekking tot andere nutriënten (macronutriënten, proteïnen, lipiden, koolhydraten en water). Onder andere de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) werd voor de vitaminen opnieuw geëvalueerd, en sommige ADH's werden aangepast volgens de aanbevelingen van de *European Food Safety Authority* (EFSA), onder andere voor de vitaminen A, B₅, B₆,

B₁₂, foliumzuur en vitamine E. De gegevens in hoofdstuk 14.2. van het Repertorium werden in die zin aangepast. Deze herziening van de voedingsaanbevelingen is de gelegenheid om in herinnering te brengen dat het gebruik van een voedings-supplement als doel heeft de inname via de voeding aan te vullen wanneer deze onvoldoende is; extra innames dicht bij de ADH zijn dus meestal voldoende. Het gebruik van voedings-supplementen ver boven de ADH is niet te verantwoorden en kan leiden tot ongewenste effecten (bv. risico van nefrolithiasis met vitamine C). Meer info via www.hgr-css.be, zoekterm: “Advies 9164 & 9174”.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

HET SEROTONINESYNDROOM

Recent werd via een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC)¹ de aandacht gevestigd op het risico van serotoninesyndroom bij associëren van het narcotisch analgeticum fentanyl met serotonerge geneesmiddelen². Deze DHPC is de aanleiding om een

aantal punten inzake het serotoninesyndroom opnieuw te belichten en we baseren ons hiervoor vooral op *Stockley's Drug Interactions*³ en een overzichtsartikel in *The BMJ* van 2014⁴.

- Ernstige gevallen van serotoninesyndroom worden meestal gezien bij inname van

1 Dit is een schrijven van een farmaceutisch bedrijf aan gezondheidszorgbeoefenaars, zie Folia maart 2011.

2 www.fagg.be > Menselijk gebruik > Geneesmiddelenbewaking > Brieven > zorgbeoefenaars > Durogesic (document van 26/10/2015)

twee of meer serotonerge geneesmiddelen (ook wanneer gegeven in therapeutische dosis), waarvan **één meestal een MAO-inhibitor** is. In de tabel worden de geneesmiddelen vermeld die geassocieerd zijn aan serotoninesyndroom. **Zeker de associatie van een MAO-inhibitor met een SSRI moet vermeden worden.**

- Het serotoninesyndroom treedt op binnen de uren na inname van serotonerge geneesmiddelen, en wordt gekenmerkt door volgende triade: (1) neuromusculaire excitatie, met clonus, hyperreflexie, myoclonus, rigiditeit, tremor, (2) disfunctie van het autonome systeem, met o.a. hyperthermie, tachycardie,

en (3) gewijzigde mentale status, met o.a. agitatie en verwardheid. Bij acuut optreden van deze symptomen moet gedacht worden aan serotoninesyndroom, naast andere toestanden zoals alcohol- of drugontwenning, niet-convulsieve *status epilepticus* en encefalitis.

- In milde tot matig ernstige gevallen verdwijnen de symptomen meestal één tot drie dagen na stoppen van de serotonerge geneesmiddelen. Ernstig serotoninesyndroom is een urgentie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg, zoals adequate hydratatie, monitoring van temperatuur, hartfrequentie, bloeddruk en urinevolume, en eventueel sedatie.

Tabel. Geneesmiddelen geassocieerd aan het serotoninesyndroom

- MAO-inhibitoren.
 - Fenelzine (irreversibele, niet-selectieve MAO-inhibitor; *wash-out* periode van 2 weken tussen stoppen ervan en starten van een ander serotonerg geneesmiddel).
 - Moclobemide (reversibele MAO-A-inhibitor; *wash-out* periode van 24 uur).
 - De niet-psychotrope MAO-inhibitoren linezolid (een antibioticum; *wash-out* periode van 24 uur) en methylthioniumchloride (syn. methyleenblauw, een antidotum gebruikt bij methemoglobinemie; *wash-out* periode van 24 uur).
- De SSRI's (met inbegrip van dapoxetine).
- De noradrenaline- en serotonineheropnameremmers duloxetine en venlafaxine.
- De tricyclische antidepressiva clomipramine en imipramine.
- De narcotische analgetica fentanyl, hydromorfon, methadon, oxycodon, pentazocine, pethidine, tapentadol, tramadol.
- Varia: dextromethorfan; lithium; methylfenidaat; sint-janskruid; amfetaminen en derivaten (bv. ecstasy).

PS. Met volgende geneesmiddelen is een risico van serotoninesyndroom gesuggereerd, maar de onderbouwing hiervoor is minder sterk.

- De MAO-B-inhibitoren selegiline en rasagiline; voor safinamide [zie Recente informatie april 2016, blz. 43] zijn er geen gegevens beschikbaar, maar voorzichtigheid is geboden.
- Mirtazapine.
- Trazodon (vooral bij doses > 200 mg per dag).
- De triptanen. Daarenboven zijn rizatriptan, sumatriptan en zolmitriptan substraten van MAO-A; bij associëren met een MAO-inhibitor kunnen de plasmaconcentraties van deze triptanen stijgen, met verhoogd risico van ongewenste effecten (o.a. coronaire spasmen) tot gevolg.

3 Elektronische versie, laatste keer geraadpleegd op 01/04/16

4 *BMJ* 2014;348:g1626 (doi:10.1136/bmj.g1626)

